

Ewelina Hermyt¹, Nikola Zmarzły^{2,3}, Agnieszka Jęda-Golonka¹,
Katarzyna Szczepanek¹, Urszula Mazurek⁴, Andrzej Witek¹

Otrzymano: 24.01.2019

Zaakceptowano: 21.02.2019

Opublikowano: 29.11.2019

Zespół lustrzany – przegląd literatury

Mirror syndrome: a literature review

¹ Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice, Polska

² Wyższa Szkoła Techniczna w Katowicach, Katowice, Polska

³ Zakład Biologii Molekularnej, Katedra Biologii Molekularnej, Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Sosnowiec, Polska

⁴ Bielska Wyższa Szkoła im. J. Tyszkiewicza, Bielsko-Biała, Polska

Adres do korespondencji: Ewelina Hermyt, Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, tel.: +48 32 789 47 31, e-mail: ewelina.hermyt@gmail.com

Streszczenie

Zespół lustrzany lub zespół Ballantyne'a (*mirror syndrome*, *Ballantyne syndrome*, BS) został po raz pierwszy opisany przez Johna W. Ballantyne'a w 1892 roku. Klasycznie jest definiowany jako asocjacja potrójnego obrzęku, na który składają się obrzęk płodu, obrzęk łożyska i obrzęki u kobiety w ciąży. W zespole tym kobieta ciężarna, u której doszło do wystąpienia obrzęku uogólnionego u płodu, odzwierciedla (jak w lustrze) objawy występujące u płodu i manifestuje symptomy zbliżone do tych występujących u płodu. Zespół lustrzany nie jest powszechnie opisywaną jednostką chorobową; częstość jego występowania jest nieznana, w literaturze przedstawiono stosunkowo nieliczne jego przypadki. Współistnieje z różnorodnymi patologiami ciąży, anomaliami strukturalnymi płodu i łożyska, może wystąpić po przebiegu zakażeń wirusowych w ciąży. Patogeneza zespołu Ballantyne'a do tej pory pozostaje niewyjaśniona, a jego objawy kliniczne są mocno zróżnicowane. Istnieją teorie wyjaśniające patomechanizm opisywanych zmian, jednak żadna z nich nie jest w pełni satysfakcjonująca. Wystąpienie zespołu lustrzanego jest potencjalnie zagrażającą życiu patologią, związaną ze zwiększoną umieralnością płodów i zwiększoną zachorowalnością matek. Leczenie z wyboru zespołu lustrzanego u matki stanowi – zgodnie z jego etiologią – leczenie obrzęku płodu. Prognoza dla płodu w przypadku wystąpienia opisywanego zjawiska jest niekorzystna, a wiele przypadków kończy się zgonem wewnątrzmacicznym. Leczenie obrzęku płodu, niezależnie od przyczyny jego powstania, często prowadzi do ustąpienia objawów u matki, poprawiając równocześnie rokowanie dla płodu.

Słowa kluczowe: zespół lustrzany (Ballantyne'a), powikłania ciąży, obrzęk płodu

Abstract

Mirror syndrome, or Ballantyne syndrome (BS), was described for the first time in 1892 by John W. Ballantyne. It is classically defined as triple oedema: association of foetal, placental and maternal oedema. In this syndrome, a pregnant woman with hydrops fetalis reflects (as in a mirror) the signs present in the foetus and develops symptoms similar to those displayed by the foetus. Mirror syndrome is not a widely described disease, its prevalence is unknown and there are relatively few literature reports of the condition. It coexists with various pathologies of pregnancy and structural anomalies of the foetus and placenta; it may occur after viral infections during pregnancy. The pathogenesis of Ballantyne syndrome remains unexplained and there is a wide variety of clinical signs. There exist theories for the pathomechanism of the syndrome, but none of them is fully satisfactory. Mirror syndrome is potentially life-threatening and is associated with increased foetal mortality and maternal morbidity. The treatment of choice for mirror syndrome in the mother is the treatment of oedema in the foetus, as the aetiology of the condition suggests. In mirror syndrome, the prognosis for the foetus is unfavourable and many cases end with intrauterine death. The treatment of hydrops fetalis, regardless of its cause, often leads to the resolution of symptoms in the mother, and, at the same time, better prognosis for the foetus.

Keywords: mirror (Ballantyne) syndrome, pregnancy complications, hydrops fetalis

WSTĘP

Zespół lustrzany początkowo opisywano jako asocjację potrójnego obrzęku, składającego się z obrzęku płodu, obrzęku łożyska i obrzęków u kobiety w ciąży. W późniejszym okresie jako charakterystyczne objawy zespołu lustrzanego u pacjentki ciężarnej oprócz obrzęków zaczęto wymieniać m.in. postępujący przyrost masy ciała, podwyższone ciśnienie tętnicze oraz albuminurię. W zespole tym kobieta ciężarna, u której doszło do wystąpienia obrzęku uogólnionego u płodu, odzwierciedla patologiczne objawy występujące u płodu i manifestuje symptomy zbliżone do tych występujących u rozwijającego się płodu⁽¹⁾.

HISTORIA

Zespół lustrzany (*mirror syndrome*, *Ballantyne syndrome*, BS) został po raz pierwszy opisany przez Johna W. Ballantyne'a w 1892 roku w książce *The Diseases and Deformities of the Foetus*. Używając terminu „uogólniona puchlina płodu” (*general dropsy of the foetus*), Ballantyne przedstawił przypadki wystąpienia obrzęku uogólnionego płodu z obecnością płynu w jamie brzusznej, klatce piersiowej i współistniejącego obrzęku łożyska, związane z immunizacją czynnikiem Rh. Dodatkowo zauważył, że obrzęki u kobiety ciężarnej i powiększenie macicy były częstsze u matek płodów z obrzękiem uogólnionym niż w ciążach fizjologicznych. U pacjentek z obrzękiem uogólnionym płodu częściej odnotowywano również obecność albumin w moczu⁽²⁾. Termin „zespół lustrzany” (*mirror syndrome*) został wprowadzony w 1956 roku przez O'Driscolla, który opisał przypadki współwystępowania obrzęku płodu oraz masywnych obrzęków u kobiet w ciąży, szczególnie silnie zaznaczonych w dolnej części ciała. Zauważył on, że obrzęki u ciężarnych mogły się rozwijać bardzo szybko, nawet w ciągu kilku dni, ustępowały zaś w ciągu kilku godzin po porodzie⁽³⁾.

NAZEWNICTWO

W literaturze można spotkać różne nazwy opisywanego zespołu, a oprócz zespołu lustrzanego i zespołu Ballantyne'a najczęściej wymienia się następujące: pseudotoksemia (*pseudotoxemia*), potrójny obrzęk (*triple oedema*), zespół zbliżony do stanu przedrzucawkowego (*preeclampsia-like disease*) i matczynej zespół obrzęków (*maternal hydrops syndrome*)⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGIA

Zespół lustrzany nie jest powszechnie występującą jednostką chorobową⁽⁵⁾. Jego częstość nie jest znana, przypuszczalnie część przypadków nie jest rozpoznawana⁽⁶⁾. Literatura przedmiotu zawiera stosunkowo niewiele opisów przypadków zespołu Ballantyne'a. Większość z nich występuje przed 30. tygodniem ciąży⁽¹⁾. Najmłodszy opisany w literaturze

wiek ciążowy wystąpienia zespołu lustrzanego to 16 tygodni, przy czym była to ciąża bliźniacza dwukosmówkowa⁽⁷⁾.

NIEPRAWIDŁOWY PRZEBIEG CIĄŻY, WYBRANE PRZYPADKI KLINICZNE

Zespół lustrzany może współistnieć z różnorodnymi patologiami ciąży. Opisywane są przypadki jego wystąpienia związane z anomaliami strukturalnymi płodu i łożyska, a także z zakażeniami wirusowymi⁽⁸⁾; jego wybrane, potencjalne przyczyny zostały scharakteryzowane poniżej. Szacuje się, że mniej niż 10% przypadków występowania zespołu lustrzanego wiąże się z wadami wrodzonymi⁽⁹⁾.

Tętniak żyły Gallena, uwidoczniony w badaniu ultrasonograficznym (USG) płodu, został opisany w 1990 roku jako nowa przyczyna zespołu lustrzanego⁽¹⁰⁾. Jest on zaliczany do rzadko występujących anomalii naczyniowych; częstość jego występowania jest nieznana, ale szacuje się ją na około 1:25 000 urodzeń. Mimo możliwości terapii wewnątrzmacicznej u noworodków i niemowląt obserwuje się niezadowalające wyniki leczenia ze względu na wysokie ryzyko zaburzeń neurologicznych i współwystępowanie niewydolności serca – potencjalna śmiertelność wynosi nawet do 90%⁽¹¹⁾.

Naczyniak kosmówkowy (*placental chorioangioma*) może powodować wiele powikłań ciąży, takich jak m.in. niedokrwistość, wielowodzie, kardiomegalia czy ograniczenie wzrastania wewnątrzmacicznego; w literaturze opisywane są także przypadki występowania objawów zespołu lustrzanego u matki. Histologicznie należy do grupy łagodnych guzów łożyska z grupy *hamartoma*, a opisane powikłania występują najczęściej, gdy guz ma średnicę powyżej 4–5 cm. Częstość jego występowania określa się na 1:9000–50 000 ciąż. W jednym z opisywanych przypadków wśród objawów ultrasonograficznych wymieniono obrzęk płodu z obecnością płynu w klatce piersiowej, wodobrzusze, wielowodzie, umiarkowaną kardiomegalię, krążenie hiperkinetyczne, a także niedokrwistość. Z kolei u matki zaobserwowano obrzęki, oligurię, niedokrwistość, podwyższone stężenia enzymów wątrobowych, hipoproteinemię i hipokaliemię. Ciążę rozwiązano w 29. tygodniu poprzez cięcie cesarskie z powodu pogarszania się stanu zarówno matki, jak i płodu. Noworodek zmarł kilka godzin po porodzie, a u matki doszło do wycofania się objawów po 2 dniach od zakończenia ciąży^(12,13).

Potworniak okolicy krzyżowo-guzicznej (*sacrocoxygeal teratoma*, SCT) jest jednym z guzów najczęściej występujących u noworodków, stwierdza się go z częstością 1:40 000 żywych urodzeń. Charakteryzuje się szybkim wzrostem i bogatym unaczynieniem, co prowadzi do wystąpienia objawów niewydolności krążenia. U pacjentki z opisywanym zespołem lustrzanym o etiologii potworniaka okolicy krzyżowo-guzicznej u płodu wystąpiły takie objawy, jak ból w okolicy lędźwiowej, obrzęki kończyn, proteinuria, nadciśnienie tętnicze i wodonercze I stopnia. U płodu w badaniu USG uwidoczniono obrzęk skóry, wodobrzusze, wysięk osierdziowy, płyn w jamach opłucnowych. Ciążę rozwiązano w 28. tygodniu poprzez cięcie cesarskie, urodzono martwego noworodka, a w przebiegu pooperacyjnym

u pacjentki wystąpiła zakrzepica żyły jajnikowej i doszło do nasilenia wodonercza do III/IV stopnia. Objawy wycofały się po kilku dniach po zastosowaniu odpowiedniego leczenia⁽¹⁴⁾.

Anomalia Ebsteina (*Ebstein's anomaly*, EA) jest rzadką wrodzoną wadą serca, występującą z częstością około 1:200 000 urodzeń. U chorych z tą patologią występuje malformacja zastawki trójdzielnej, polegająca na nieprawidłowym położeniu płatków zastawki, związanym ze szczytowym przemieszczeniem pierścienia zastawki i powiększeniem prawej komory. W opisywanym przypadku letalnego obrzęku płodu spowodowanego anomalią Ebsteina u kobiety ciężarnej, dotkniętej zespołem lustrzanym, wystąpiły takie objawy, jak obrzęki i niedokrwistość^(15,16).

Zaburzenia pracy serca płodu są kolejną potencjalną przyczyną zespołu lustrzanego; opisano przypadki wystąpienia tego zespołu u płodów z tachykardią. W przypadku opisanym przez Erdogan i wsp. w 27. tygodniu ciąży w badaniu USG płodu uwidoczono jego masywne wodobrzusze, płyn w prawej jamie opłucnowej, wielowodzie, powiększenie łożyska, arytmie w postaci tachykardii na poziomie 300–350 uderzeń/min z prawidłową anatomią serca płodu. U matki wystąpiły obrzęk sromu i w okolicy piszczeli oraz silny ból głowy. Po włączeniu leczenia digoksyną doszło do wycofania objawów zarówno u matki, jak i u płodu. Ciążę rozwiązano w 37. tygodniu poprzez cięcie cesarskie z powodu odpłynięcia płynu owodniowego i położenia miednicowego; u noworodka nie stwierdzono nieprawidłowości w obrębie serca^(17,18).

Zakażenia wirusowe w czasie ciąży są stosunkowo często opisywaną przyczyną występowania zespołu Ballantyne'a.

Parwovirus B19 (B19V) należy do rodziny *Parvoviridae*, jego genom składa się z jednoniciowego DNA. Wywołuje liczne choroby, m.in. rumień zakaźny, zapalenie stawów, zespół rękawiczek i skarpetek, różnorodne zaburzenia hematologiczne, a w przypadku transmisji zakażenia z kobiety ciężarnej na płód może także spowodować nieimmunologiczny uogólniony obrzęk płodu. Opisywane są przypadki występowania obrzęku płodu o etiologii B19V, powikłane wystąpieniem zespołu lustrzanego, z obecnością u matki takich objawów, jak m.in. obrzęk płuc, wysięk w jamach opłucnowych, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenia enzymów wątrobowych, białkomocz, niedokrwistość, hiperurykemia^(19–21).

Cytomegalowirus (CMV, HCMV), należący do wirusów DNA, jest przyczyną licznych chorób u człowieka, a najbardziej narażone na powikłania spowodowane przez CMV są osoby z obniżoną odpornością, chorzy po przeszczepach, osoby w starszym wieku oraz płody. W literaturze dostępne są opisy przypadków występowania zespołu lustrzanego związanego z etiologią CMV^(22–24).

Wirusy Coxsackie należą do wirusów RNA z rodziny *Picornaviridae*. Wyróżnia się dwie grupy: Coxsackie A i Coxsackie B. Coxsackie B mogą wywoływać wiele chorób i ich powikłań, takich jak m.in. zapalenie mięśnia sercowego, osierdzia, wątroby, a także infekcje o lżejszym przebiegu z gorączką, wysypki skórne czy infekcje górnych dróg oddechowych. Ambrosini i wsp. opisali zakażenie Coxsackie B jako przyczynę zespołu lustrzanego u pacjentki z uogólnionymi obrzękami

(szyja, brzuch, srom), oligurią, hipotensją, sinicą, niewydolnością serca, niedokrwistością i hipoproteinemią. U płodu wystąpił obrzęk uogólniony z wodobrzuszem, wielowodziem, wysiękiem osierdziowym, obrzękiem skóry i łożyska. Z powodu objawów niewydolności serca u pacjentki przeprowadzono ratunkowe cięcie cesarskie w 27. tygodniu ciąży. Noworodek został oceniony na 5 pkt w skali Apgar, a u matki w położu wystąpiło zapalenie mięśnia sercowego^(25,26).

Istnieją doniesienia, że potencjalną przyczyną zespołu lustrzanego jest **konflikt serologiczny**. Rustamov opisał przypadek pacjentki RhD-ujemnej, u której w 26. tygodniu ciąży wystąpiły bóle głowy, umiarkowane obrzęki i wymioty, odnotowano również zmniejszoną liczbę ruchów płodu, podwyższone ciśnienie tętnicze, proteinurię oraz podwyższone stężenie mocznika. U płodu w badaniu USG zaobserwowano małowodzie, obrzęki oraz wysięk osierdziowy przy nieprawidłowych wartościach przepływów naczyniowych ocenionych metodą Dopplera. Po kilku dniach obserwacji i leczenia, przy pogarszających się wynikach badań laboratoryjnych pacjentki, wykonano transfuzję wewnątrzmaciczną u płodu. U kobiety doszło do wystąpienia ciężkiego obrzęku płuc, spadku stężeń hemoglobiny i płytek krwi; ustalono rozpoznanie nasilającego się zespołu lustrzanego. Wykonano ratunkowe cięcie cesarskie; noworodek zmarł po godzinie od zakończenia ciąży. Stan kliniczny pacjentki znacząco się poprawił w ciągu kilku dni po porodzie, a normalizacja wyników badań laboratoryjnych nastąpiła w ciągu tygodnia⁽²⁷⁾.

W piśmiennictwie są również opisywane przypadki zespołu lustrzanego w **ciężach bliźniaczych**. Chai i wsp. przeanalizowali występowanie zespołu lustrzanego w **ciężach bliźniaczych dwuowodniowych jednokosmówkowych** (DOJK), powikłanych zespołem przetoczenia krwi między płodami (*twin to twin transfusion syndrome*, TTTS). Wśród 103 analizowanych ciężych powikłanych TTTS w 19 przypadkach stwierdzono IV stopień (na pięć możliwych) klasyfikacji TTTS według skali Quintero, charakteryzujący się obecnością sekwencji wielowodzie/małowodzie, nieprawidłowych wyników badań dopplerowskich, obrzęku uogólnionego i braku moczu w pęcherzu moczowym dawcy. U 5 pacjentek z IV stopniem TTTS doszło do rozwoju zespołu lustrzanego; wiek płodowy wynosił 19,4–28,2 tygodnia ciąży. U wszystkich kobiet wystąpiły obrzęki, odnotowano również nadciśnienie tętnicze i oligurię. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych stwierdzono niedokrwistość, hipoproteinemię, proteinurię, podwyższone stężenia enzymów wątrobowych. Zaobserwowano powikłania matczyne, takie jak krwotok poporodowy, obrzęk płuc i zastoinowa niewydolność krążenia^(28,29).

Wystąpienie zespołu lustrzanego opisano także w przypadkach **ciężych bliźniaczych dwuowodniowych dwukosmówkowych** (DODK). U pacjentki w 23. tygodniu ciąży DODK doszło do wystąpienia nadciśnienia tętniczego i obustronnych, masywnych obrzęków kończyn dolnych. W badaniu USG u jednego z płodów uwidoczono obrzęk uogólniony, wielowodzie, zespół hipoplazji lewego serca (*hypoplastic left heart syndrome*, HLHS), brachycefalię z hipomineralizacją, nieprawidłową gyrację kory mózgowej, obustronne złamania kości

udowych oraz powiększenie łożyska. Drugi płód prezentował prawidłową anatomię oraz prawidłową objętość płynu owodniowego. Zdecydowano o wykonaniu selektywnej terminacji chorego płodu. Po wykonaniu procedury u pacjentki nastąpiły wycofanie objawów i stabilizacja parametrów. W 27. tygodniu ciąży rozwiązano poprzez cięcie cesarskie ze względu na przedwczesne pęknięcie błon płodowych i położenie miednicowe; noworodek o masie 734 g (10. percentyl), oceniony w 1. minucie życia na 8 pkt w skali Apgar, przebywał przez 3 miesiące po urodzeniu na oddziale intensywnej opieki⁽³⁰⁾.

Mniej typowy przypadek zespołu lustrzanego opisali Giacobbe i wsp. u pacjentki w 37. tygodniu ciąży, u której wystąpiły obrzęki kończyn dolnych i **masywny obrzęk sromu**, łagodna niedokrwiłość, hypoalbuminemia oraz proteinuria. W badaniu USG płodu nie zaobserwowano obrzęków, obecne były zaś wielowodzie i powiększenie łożyska. Ciążę rozwiązano cięciem cesarskim ze względu na narastającą proteinurię oraz brak możliwości porodu drogami natury z powodu masywnego obrzęku sromu i okolicy odbytniczej. W przebiegu pooperacyjnym u pacjentki wystąpiło nadciśnienie tętnicze (lezione farmakologicznie); noworodek został oceniony w 1. minucie życia na 7 pkt w skali Apgar. U pacjentki objawy wycofały się w ciągu 7 dni po porodzie⁽⁶⁾.

Lee i Hwang opisali przypadek wystąpienia zespołu lustrzanego u pacjentki w 28. tygodniu ciąży. Po przeprowadzeniu kordocentezy u płodu stwierdzono **ostrą białaczkę megakarioblastyczną** oraz zespół Downa. Ciążę rozwiązano poprzez cięcie cesarskie w 31. tygodniu z powodu zaburzeń oddychania u ciężarnej. Po porodzie u pacjentki doszło do całkowitego wycofania objawów zespołu lustrzanego. Dziecko przeszło operację z powodu atrezji dwunastnicy; poziom leukocytów wrócił do normy, nie zaobserwowano również niedojrzałych komórek blastycznych i u pacjenta nie doszło do rozwoju zespołu mielodysplastycznego ani ostrej białaczki⁽¹⁾.

Opisano również przypadek wystąpienia zespołu Ballantyne'a (obrzęki kończyn dolnych, ból stóp i głowy) u pacjentki w 26. tygodniu ciąży, u której dziecka stwierdzono wewnątrzmacicznie zespół **CHAOS** (*congenital high airway obstruction syndrome*), czyli wrodzoną niedrożność dróg oddechowych pod postacią zwężenia podgłośniaowego krtani. Po przeprowadzeniu cięcia cesarskiego urodzono martwego noworodka, u którego odnotowano dodatkowo m.in. obecność płynu w jamie brzusznej, stopy końsko-szpotałe, położenie miednicowe prawej nerki, wyrostek robaczkowy położony w górnym lewym kwadrancie brzucha przy śledzionie, powiększenie płuc, brak prawego środkowego płata płuca; obwód brzucha w chwili urodzenia wynosił 36 cm. Prawdopodobnie jest to jedyny do tej pory opisany przypadek współwystępowania zespołu lustrzanego i zespołu CHAOS⁽⁹⁾.

Zhang i wsp. opisali rzadki przypadek zespołu lustrzanego spowodowanego wystąpieniem u płodu **hemoglobiny Barta**, odmiany talasemii α , w której dochodzi do zaburzeń w produkcji w łańcuchach α hemoglobiny. W tej patologii występują tetrameryczne łańcuchy γ (hemoglobina Barta), spowodowane defektem wszystkich czterech łańcuchów globiny, co sprawia, że ilość krążącej hemoglobiny jest niewielka, i prowadzi

do wystąpienia obrzęku uogólnionego oraz zgonu. Noworodek, urodzony siłami natury w 31. tygodniu ciąży za pomocą kleszczy położniczych, zmarł niedługo po porodzie^(31,32).

W analizie Brauna i wsp., obejmującej 56 przypadków zespołu lustrzanego, najczęściej występującymi objawami u matki były: przyrost masy ciała i obrzęki (89,3% pacjentek), podwyższone ciśnienie tętnicze (60,7%), niedokrwiłość i hemodylucja (46,4%), albuminuria i proteinuria (42,9%), podwyższone stężenia kwasu moczowego i kreatyniny (25%), umiarkowanie podwyższone stężenia enzymów wątrobowych (19,6%), oliguria (16,1%), ból głowy i zaburzenia widzenia (14,3%); ciężkie powikłania matczyne, w tym obrzęk płuc, rozwinęły się u 21,4% pacjentek⁽³³⁾.

PATOGENEZA

Etiopatogeneza zespołu lustrzanego do tej pory pozostaje niewyjaśniona, a objawy kliniczne zespołu są mocno zróżnicowane. Istnieją teorie wyjaśniające patomechanizm opisywanych zmian, jednak żadna z nich nie jest w pełni satysfakcjonująca i niezbędne są dalsze badania w celu ich wyjaśnienia^(14,34).

Sugeruje się, że przyczyną patologii może być nieprawidłowość łożyska. Niektóre badania wskazują, że przerost łożyska, spowodowany zwiększoną sekrecją ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (*human chorionic gonadotropin*, hCG), może prowadzić do jego niedokrwienia. W mechanizmie kompensacyjnym dochodzi do zwiększenia przepływu krwi przez ten narząd, co może spowodować aż 10-krotny wzrost produkcji reniny przez łożysko, w efekcie prowadząc do wzrostu produkcji aldosteronu przez matkę i zwiększenia u niej retencji płynów. Dodatkowo w niektórych pracach sugeruje się, że podwyższone stężenie hCG może być związane z przypadkami zespołu lustrzanego skojarzonego z *chorioangioma*⁽¹⁾.

Ostatnie badania sugerują, że podstawowym mechanizmem prowadzącym do wystąpienia zespołu lustrzanego jest brak równowagi pomiędzy czynnikami angiogennymi i antyangiogennymi u ciężarnych pacjentek⁽³⁰⁾. Wykazano, że stężenia krążących we krwi matki czynników angiogennych i antyangiogennych, takich jak rozpuszczalna fms-podobna kinaza tyrozynowa-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*, sFlt-1), inaczej rozpuszczalny receptor dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu-1 (*soluble vascular endothelial growth factor receptor-1*, sVEGFR-1), i endoglina (*soluble endoglin*, sENG), w zespole lustrzanym są podwyższone. Wymienione czynniki mogą być odpowiedzialne za dysfunkcję śródbłonka, która może stanowić przyczynę zespołu Ballantyne'a. Dodatkowo obrzęk płodu jest często powiązany z obrzękiem kosmków, który może zawęzić przestrzeń międzykosmkową, powodując zmniejszony przepływ krwi przez kosmki, a w efekcie obniżoną wymianę tlenu. Niedotlenienie kosmków trofoblastu prowadzi do zwiększenia produkcji i uwolnienia wspomnianego czynnika sFlt-1 do krążenia matki, skutkując uszkodzeniem jej śródbłonka. Nasilenie obrzęku kosmków może powodować coraz większą produkcję wspomnianych czynników^(1,28). Inna hipoteza zakłada, że za wystąpienie zespołu lustrzanego odpowiada zwiększenie stresu oksydacyjnego w obrębie

łożyska, spowodowane (podobnie jak w stanie przedrzucawkowym) nieprawidłową inwazją trofoblastu, czego skutkiem jest niedotlenienie z następującą reakcją niedokrwienie-reperfuzja. Druga teoria wyjaśniająca wzrost stresu oksydacyjnego zakłada, że pozostałości komórek nekrotycznych lub apopto-tycznych (a ich zwiększoną liczbę obserwuje się w łożyskach o dużych masach, np. w przypadkach ciąży wielopłodowych lub ciąży z zaśnięciem groniastym) prowadzą do zwiększenia stężeń czynników prozapalnych, co również skutkuje wzrostem stresu oksydacyjnego⁽¹⁴⁾.

W zespole lustrzanym zaobserwowano też podwyższone stężenia wazopresyny i przedsionkowego peptydu natriuretycznego (*atrial natriuretic peptide*, ANP) we krwi matki, co może powodować zwiększenie objętości krwi krążącej, hemodylucję i niedokrwistość z rozcieńczenia⁽²⁸⁾.

Espinoza i wsp. w badaniu obejmującym grupę 40 ciąży o prawidłowym przebiegu oraz 4 ciąży powikłanych wystąpieniem zespołu lustrzanego wykazali istotnie statycznie zwiększenie stężenia sVEGFR-1 w osoczu matek, u których wystąpił zespół lustrzany, w porównaniu z grupą kontrolną (do której zakwalifikowano pacjentki ze spontanicznymi porodami przedwczesnymi; grupy dopasowano pod kątem wieku ciążowego). Wykazano również, że wszystkie pacjentki z zespołem lustrzanym znalazły się w grupie >95. percentyla stężenia sVEGFR-1 dla danego wieku ciążowego. Dodatkowo oceniono histopatologicznie łożyska pacjentek. W grupie badanej z zespołem lustrzanym zaobserwowano niedojrzałość kosmków, zmiany obrzękowe, zwiększoną ilość węzłów syncytialnych, podwyższone stężenie fibryny wewnątrz kosmków i wielogniskowe zwapnienia kosmków; w grupie kontrolnej nie wykazano opisywanych zmian⁽³⁵⁾. Z kolei Llorba i wsp. opisali przypadek pacjentki z zespołem lustrzanym, w której krwi zaobserwowano podwyższone stężenie sFlt-1 oraz obniżone stężenie wolnego łożyskowego czynnika wzrostu (*free placental growth factor*, PlGF). Po leczeniu i wycofaniu objawów stężenia sFlt-1 i PlGF wróciły do normy i były porównywalne do wartości występujących w grupie kontrolnej. Zauważono również, że stężenia wspomnianych czynników były podobne u pacjentek ze stanem przedrzucawkowym⁽³⁴⁾.

ZESPÓŁ LUSTRZANY CZY STAN PRZEDRZUCAWKOWY?

Obecnie uważa się, że zespół lustrzany może być jedną z odmian stanu przedrzucawkowego (*pre-eclampsia*). W obu zespołach występują obrzęki, podwyższone ciśnienie tętnicze i proteinuria, łożysko odgrywa prawdopodobnie kluczową rolę w ich etiopatogenezie. Różnicowanie zespołu lustrzanego i stanu przedrzucawkowego może przysporzyć trudności, a głównym czynnikiem różnicującym jest występowanie obrzęku płodu, który ma miejsce jedynie w przypadku zespołu lustrzanego. Dodatkowo w diagnostyce różnicowej pomocne mogą być wartości hematokrytu i hemoglobiny: obniżone w zespole lustrzanym (hemodylucja, zwiększona objętość krwi związana ze zwiększonymi stężeniami wazopresyny i ANP, obrzęki, niedokrwistość z rozcieńczenia), a podwyższone w stanie

przedrzucawkowym (hemokoncentracja). W stanie przedrzucawkowym często obserwuje się obniżenie poziomu płytek krwi, w zespole lustrzanym typowo pozostają one w granicach normy, co dodatkowo może pomóc w różnicowaniu zespołu lustrzanego i zespołu HELLP (*haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome*), w którym poziom płytek krwi również jest obniżony. Ponadto stan przedrzucawkowy częściej rozwija się na późniejszym etapie trwania ciąży (rzadko przed 24. tygodniem) niż zespół lustrzany (większość opisywanych przypadków zespołu lustrzanego rozwija się przed 30. tygodniem ciąży)^(18,28,30,33).

ROKOWANIE

Dane literaturowe wskazują, że wystąpienie zespołu lustrzanego jest potencjalnie zagrażającą życiu patologią, związaną ze zwiększoną umieralnością płodów i zwiększoną zachorowalnością matek^(5,28). Prognoza dla płodu w przypadku wystąpienia zespołu lustrzanego, jak wcześniej wspomniano, jest niekorzystna, a wiele przypadków kończy się zgonem wewnątrzmacicznym. Leczenie obrzęku płodu, niezależnie od przyczyny jego powstania, często prowadzi do ustąpienia objawów matczynych, poprawiając równocześnie rokowanie dla płodu⁽³⁴⁾.

W analizie literatury (56 przypadków zespołu lustrzanego) przeprowadzonej przez Brauna i wsp. zgony wewnątrzmaciczne i martwe urodzenia wystąpiły w 35,7% przypadków⁽³³⁾. Brochot i wsp. zauważyli, że rokowanie dla płodu z obrzękiem uogólnionym z powodu infekcji B19V, powikłanym wystąpieniem zespołu lustrzanego u matki, jest gorsze niż w przypadku braku objawów zespołu lustrzanego u matki⁽²⁰⁾. We wcześniej opisywanej analizie Chai i wsp., obejmującej ciążę dwuowodniową jednokosmówkową, w 5 opisywanych przypadkach powikłanych wystąpieniem TTTS i zespołu lustrzanego pomimo zastosowania leczenia całkowite przeżycie okołoporodowe po 28 dniach wyniosło 28,57% (przeżyły 2 z 7 płodów żywych *in utero* po zastosowaniu selektywnej terminacji jednego z płodów lub amnioredukcji), a tylko 1 noworodek przeżył ponad 18 miesięcy po zastosowaniu selektywnej terminacji jednego z płodów⁽²⁸⁾. Opisano również przypadek całkowitego wycofania się objawów zespołu lustrzanego u matki w ciąży bliźniaczej dwukosmówkowej dwuowodniowej w ciągu 2 tygodni po zgonie wewnątrzmacicznym płodu z obrzękiem⁽³⁶⁾. Objawy zespołu lustrzanego ustępują stosunkowo szybko po zastosowaniu leczenia obrzęku płodu, zakończeniu ciąży lub po porodzie⁽¹²⁾. We wcześniej wspomnianej analizie Brauna i wsp. średni czas ustąpienia objawów u pacjentek wyniósł 8,9 dnia⁽³³⁾.

LECZENIE

Leczeniem w wyboru objawów zespołu lustrzanego u matki jest, zgodnie z jego etiologią, leczenie obrzęku płodu. Jeśli nie można zastosować leczenia obrzęku płodu, występowanie powikłań u kobiety ciężarnej może ograniczyć rozwiązanie ciąży. Jeśli istnieje możliwość wyleczenia obrzęku płodu, jest szansa na następne, samoistne wyzdrowienie matki⁽²⁰⁾.

Wśród najczęściej wymienianych metod leczenia obrzęku płodu wymienia się: transfuzje wewnątrzmaciczne w przypadkach niedokrwistości, amnioredukcje w przypadkach wielowodzia, laserowe koagulacje naczyń w przypadkach cięż bliźniaczych lub *chorioangioma*, wstrzyknięcie alkoholu lub innych substancji do guza w przypadkach *chorioangioma*, رژیم łóżkowy, ograniczenie podaży płynów, dietę z ograniczeniem podaży soli, przetoczenie krwi u matki, zakładanie drenaży do jam opłucnowych płodu w przypadkach obecności płynu. W farmakoterapii w zależności od przyczyn i objawów do tej pory stosowano m.in. rezerpinę, acetazolamid, żelazo, witaminę B₁₂, hydrochlorotiazyd, mleczan wapnia, spironolakton, hormon adrenokortykotropowy (ACTH), metyloprednizolon, diuretyki, metyldopę, deksametazon, nikardypinę, labetalol, albuminy, digoksynę, siarczan magnezu, metyldopaminę, flekainid, naparstnicę, fenobarbital^(12,18,33).

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Lee JY, Hwang JY: Mirror syndrome associated with fetal leukemia. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 971–974.
- Kaiser IH: Ballantyne and triple edema. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 115–120.
- O'Driscoll DT: A fluid retention syndrome associated with severe iso-immunization to the rhesus factor. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1956; 63: 372–374.
- van Selm M, Kanhai HH, Gravenhorst JB: Maternal hydrops syndrome: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46: 785–788.
- Kumar B, Nazaretian SP, Ryan AJ et al.: Mirror syndrome: a rare entity. *Pathology* 2007; 39: 373–375.
- Giacobbe A, Grasso R, Interdonato ML et al.: An unusual form of mirror syndrome: a case report. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 313–315.
- Heyborne KD, Chism DM: Reversal of Ballantyne syndrome by selective second-trimester fetal termination. A case report. *J Reprod Med* 2000; 45: 360–362.
- Iciek R, Brązert M, Klejewska A et al.: Ballantyne syndrome (the Mirror Syndrome) associated with severe non-immune fetal hydrops – a case report. *Ginekol Pol* 2015; 86: 706–711.
- Ren S, Bhavsar T, Wurzel J: CHAOS in the mirror: Ballantyne (mirror) syndrome related to congenital high upper airway obstruction syndrome. *Fetal Pediatr Pathol* 2012; 31: 360–364.
- Ordorica SA, Marks F, Frieden FJ et al.: Aneurysm of the vein of Galen: a new cause for Ballantyne syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1166–1167.
- Crnogorac S, Vuksanovic Bozanic A: Galen vein aneurysm – challenge for treatment. *Open Med (Wars)* 2017; 12: 440–445.
- García-Díaz L, Carreto P, Costa-Pereira S et al.: Prenatal management and perinatal outcome in giant placental chorioangioma complicated with hydrops fetalis, fetal anemia and maternal mirror syndrome. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012; 12: 72.
- Dorman SL, Cardwell MS: Ballantyne syndrome caused by a large placental chorioangioma. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1632–1633.
- Kafali H, Onaran YA, Keskin E et al.: Ovarian vein thrombosis and mirror syndrome in association with sacrococcygeal teratoma. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 452–455.
- Mercer CL, Andreoletti G, Carroll A et al.: Familial Ebstein anomaly: whole exome sequencing identifies novel phenotype associated with *FLNA*. *Circ Cardiovasc Genet* 2017; 10: e001683.
- Carbillon L, Oury JF, Guerin JM et al.: Clinical biological features of Ballantyne syndrome and the role of placental hydrops. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 310–314.
- Midgley DY, Harding K: The mirror syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 201–202.
- Erdogdu E, Arsoy R, Demirci O et al.: Fetal tachycardia: an unusual cause of maternal mirror syndrome. Available from: <https://fetal-medicine.org/abstracts/2015/var/pdf/abstracts/0977.pdf>.
- Rogo LD, Mokhtari-Azad T, Kabir MH et al.: Human parvovirus B19: a review. *Acta Virol* 2014; 58: 199–213.
- Brochot C, Collinet P, Provost N et al.: Mirror syndrome due to parvovirus B19 hydrops complicated by severe maternal pulmonary effusion. *Prenat Diagn* 2006; 26: 179–180.
- Goa S, Mimura K, Kakigano A et al.: Normalisation of angiogenic imbalance after intra-uterine transfusion for mirror syndrome caused by parvovirus B19. *Fetal Diagn Ther* 2013; 34: 176–179.
- Griffiths P, Baraniak I, Reeves M: The pathogenesis of human cytomegalovirus. *J Pathol* 2015; 235: 288–297.
- De Oliveira L, Sass N, Boute T et al.: sFlt-1 and PlGF levels in a patient with mirror syndrome related to cytomegalovirus infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 366–367.
- Rana S, Venkatesha S, DePaepe M et al.: Cytomegalovirus-induced mirror syndrome associated with elevated levels of circulating antiangiogenic factors. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 549–552.
- Ambrosini G, Nanhornue K, Pascoli I et al.: Mirror syndrome due to Cocksackie B virus associated to maternal peripartum cardiomyopathy. *J Perinat Med* 2008; 36: 453–454.
- Afrose T: Cocksackie virus: the hand, foot, mouth disease (HFMD). *JOJ Pub Health* 2017; 1 (4).
- Rustamov O: Mirror syndrome: a case report. P02.85. Abstracts from 16th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 3–7 September 2006, London, UK. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 543.
- Chai H, Fang Q, Huang X et al.: Prenatal management and outcomes in mirror syndrome associated with twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2014; 34: 1213–1218.
- Szaflik K, Nowak P, Bielak A et al.: Leczenie zespołu przetoczenia między płodami /TTTS/ – porównanie dwóch terapeutycznych metod – amnioredukcji i laseroterapii. *Ginekol Pol* 2013; 84: 24–31.
- Okby R, Mazor M, Erez O et al.: Reversal of mirror syndrome after selective feticide of a hydropic fetus in a dichorionic diamniotic twin pregnancy. *J Ultrasound Med* 2015; 34: 351–353.
- Zhang Z, Xi M, Peng B et al.: Mirror syndrome associated with fetal hemoglobin Bart's disease: a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288: 1183–1185.
- Niedokrwistości spowodowane nieprawidłową lub upośledzoną syntezą hemoglobiny. In: Pereira I, George TI, Arber DA: Atlas krwi obwodowej. Podstawowe narzędzie diagnostyczne. Med-Pharm, Wrocław 2015: 22–30.
- Braun T, Brauer M, Fuchs I et al.: Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 191–203.
- Llurba E, Marsal G, Sanchez O et al.: Angiogenic and antiangiogenic factors before and after resolution of maternal mirror syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 367–369.
- Espinoza J, Romero R, Nien JK et al.: A role of the anti-angiogenic factor sVEGFR-1 in the 'mirror syndrome' (Ballantyne's syndrome). *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 607–613.
- Oliver KE, Hickey KW, Petersen SM: Spontaneous resolution of mirror syndrome following demise of hydropic twin. *Case Rep Obstet Gynecol* 2012; 2012: 783408.